UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951-1952 — N° 11

A propos de quelques accidents hypertensifs de l'acétate de désoxycorticostérone

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 22 Octobre 1952

par

Jean BELAUBE

Né le 10 Octobre 1926 à ANGLET (Basses-Pyrénées)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Diplômé de Médecine Tropicale

Examinateurs de la Thèse :

MM. BROUSTET, professeur, *Président*
FABRE, professeur
JOULIA, agrégé
LE COULANT, agrégé
Juges

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1952

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951-1952 — N° 11

A propos de quelques accidents hypertensifs de l'acétate de désoxycorticostérone

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 22 Octobre 1952

par

Jean BELAUBE

Né le 10 Octobre 1926 à ANGLET (Basses-Pyrénées)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Diplômé de Médecine Tropicale

Examinateurs de la Thèse { MM. BROUSTET, professeur, *Président*
FABRE, professeur
JOULIA, agrégé
LE COULANT, agrégé } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1952

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET, DUPERIE, CHELLE

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX / BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSE
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopique clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérimentale	SARIC

	MM.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER

	MM.
Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e section)	MASQUELIER
Pharmacie (3e section)	CAZAUX

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	N... / DUBARRY / F.-J. TRAISSAC / BERGOUIGNAN / LENG-LEVY
Chirurgie générale	N... / LAUMONIER / CHAVANNAZ
Chimie biologique	N...
Obstétrique	MAHON / CHASTRUSSE

	MM.
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Histologie	N...
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'EPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	N...
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	N...
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI / COUSTOU
Anatomie	RIGAUD
Chimie minérale	BABIN
Cryptogamie	LAUBIE
Pharmacie galénique	MESNARD

	MM.
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique	NEUZIL
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER / VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R.UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MÈRE, A MON PÈRE

Modeste témoignage d'amour filial et de respectueuse reconnaissance pour tous vos sacrifices.

A MA FEMME

A MON FRÈRE

A MA FAMILLE

A TOUS MES CAMARADES

A MES ANCIENS COÉQUIPIERS DE RUGBY

A TOUS NOS PROFESSEURS DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

A Monsieur le Medecin Général GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Médaille de la Résistance.

A Monsieur le Médecin en chef de 1re classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Médecin des Hôpitaux de la Marine,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier d'Académie,
Médaille d'argent de l'Education Physique

A NOS JUGES :

Que nous remercions d'avoir bien voulu examiner cette thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LE COULANT
Médecin dermato-vénéréologiste des hôpitaux,
Officier d'Académie,

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FABRE
Professeur de Physiologie,
Directeur de l'Institut d'Education physique,
Officier de la Légion d'honneur,
Médaille Militaire,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

MONSIEUR LE PROFESSEUR JOULIA
Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BROUSTET

Professeur de Thérapeutique,

Médecin des Hôpitaux,

Officier de l'Instruction publique,

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse, dont il nous a inspiré le sujet.

Qu'il trouve ici l'expression de nos très vifs remerciements et de notre reconnaissance.

INTRODUCTION

L'emploi thérapeutique de doses importantes d'acétate de désoxycorticostérone a déterminé rapidement le développement de syndromes cardio-vasculaires nouveaux, dépendant directement de l'action de cette hormone. Ces faits ont été observés soit chez les addisonniens traités par injection et surtout par implantation de Doca, soit chez des sujets à surrénales indemnes qui ont reçu au cours d'une affection sévère de fortes quantités d'hormones en peu de jours. Si l'état rénal antérieur peut intervenir pour donner à ces accidents une particulière sévérité, ils se produisent aussi souvent lorsque les fonctions rénales sont normales et peuvent éclater inopinément malgré toutes les précautions prises.

Nous nous proposons d'étudier ici quelques accidents hypertensifs apparus au cours de traitement par l'acétate de désoxycorticostérone.

Nous écarterons de notre étude les hypertensions par rétention aqueuse, conséquence de l'augmentation de volume de plasma que provoque la Doca par rétention hydrique. Ce mode d'hypertension est sans doute le plus fréquent et son mécanisme semble à peu près démontré. On sait, en effet, que l'une des actions caractéristiques de la Doca porte sur le métabolisme du sodium. Cette hormone que l'on a d'ailleurs qualifiée pour cette raison de « minéralo-corticoïde » ou encore hormone de l'eau et du sel freine l'excrétion rénale du CLNA. Mais ce phénomène de rétention sodique peut parfois dépasser son but et l'élévation de la natrémie aura pour résultante un accroissement exagéré du volume de l'eau extra-cellulaire et partant du volume sanguin lui-même. Il est facile de comprendre que cette « hypervolémie » sanguine, cette pléthore circulatoire, est capable de se traduire par une hypertension artérielle. Cette hypertension ne saurait être pure et

se juxtapose à d'autres phénomènes de surcharge hydrique : une augmentation anormale et exagérée du poids du malade d'abord, l'apparition d'œdèmes tégumentaires ensuite, lorsque les espaces extra-cellulaires sont débordés. On observera au point de vue clinique, avec une remarquable constance, un parallélisme entre la tension artérielle et la courbe pondérale. Ces phénomènes hypertensifs peuvent disparaître avec le trouble qui les a engendrés, c'est-à-dire avec la surcharge hydrique.

Nous envisagerons surtout l'étude des « hypertensions sèches» indépendantes des mouvements de l'eau, et qui représentent à peu près exactement le tableau de l'hypertension essentielle, dont on sait que le problème pathogénique n'est pas encore tranché.

Cette variété d'hypertension sèche accompagnée ou non de néphrosclérose survenant au cours du traitement de la maladie d'Addison par la Doca avait été signalée par le Pr. de Gennes en 1941 (7), Thorn (58) et Firor l'avaient observée dans un cas après 120 jours de traitement. D'autres cas avaient été étudiés par Mac Cullagh (29), par Soffer (55). En 1942 Thorn signalait dans un travail d'ensemble portant sur 158 cas de maladie d'Addison, une forte proportion d'accidents hypertensifs, parmi lesquels un certain nombre ne paraissaient pas tributaires des variations de la masse de l'eau. Perera (40) et ses collaborateurs, observaient dans une série de 24 cas de maladie d'Addison traités par la Doca, six faits indiscutables d'hypertension sèche dont la pathogénie leur semblait obscure. En 1947, le Pr. de Gennes (9) apportait quatre observations d'hypertension sèche au cours de la maladie d'Addison, traités par la Doca. En 1950, le Pr. Olmer, E. Gascard et H. Sarles (36) signalaient un nouveau cas d'hypertension sèche après implantation de Doca chez une addisonnienne.

Notre apport principal se situe dans ce travail sous forme de deux observations inédites que nous devons à l'obligeance de M. le Pr. Broustet. Nous tenons à l'en remercier très respectueusement.

CHAPITRE I^er

OBSERVATIONS

Nous présenterons dans ce chapitre plusieurs observations dont deux inédites de M. le Pr. Broustet et d'autres choisies dans la littérature.

L'acétate de désoxycorticostérone étant le traitement spécifique de la maladie d'Addison, c'est surtout au cours de cette maladie que nous observerons les accidents d'hypertension par surdosage. Cependant, ces accidents peuvent s'observer dans d'autres affections traitées par la Doca.

Nous diviserons donc ce chapitre en deux : dans une première partie nous présenterons des observations d'accidents survenus au cours de traitement d'affections autres que la maladie d'Addison; dans une deuxième partie nous présenterons des observations d'accidents survenus au cours de traitement de la maladie d'Addison.

En dehors de la maladie d'Addison.

OBSERVATION N° 1

(due à l'obligeance de M. le Pr. BROUSTET.)

En 1950, Mme I..., alors âgée de 36 ans, mène à bien sa sixième grossesse; alors que les cinq précédentes se sont déroulées sans aucun incident, lui ont permis d'avoir cinq enfants en parfaite santé, elle est cette fois-ci assez fatiguée depuis le sixième mois et l'on constate une très légère albuminurie. Cependant elle arrive à terme, accouche sans incident, d'un enfant bien constitué qui

s'élève parfaitement. Mais dans les mois qui suivent sa délivrance elle reste très fatiguée et bien que s'alimentant de façon modérée elle engraisse de manière assez extraordinaire. L'asthénie croissant l'empêche de poursuivre l'allaitement.

Au bout de quelques jours, elle se trouve tellement fatiguée qu'elle demande à son médecin traitant de l'examiner.

A part l'augmentation de poids, supérieur de 7 à 8 kilos à celui antérieur à la grossesse, le docteur Mallet, médecin traitant de la malade ne note rien de spécial. Diverses thérapeutiques toniques restant sans effet, on prescrit une série d'injections de désoxycorticostérone; on fait faire deux injections de dix milligrammes par semaine. Ce traitement ne paraît pas améliorer Mme I..., au contraire, pendant qu'elle le fait, sa sensation de fatigue s'accroît et elle a l'impression que son poids augmente encore bien qu'elle ne le surveille pas étroitement.

Deux ou trois jours après la sixième injection elle est prise d'une céphalée extrêmement vive qui s'accompagne même d'une légère raideur de la nuque. Vingt-quatre heures plus tard, la malade se plaint d'une douleur thoracique d'abord légère, mais dont l'intensité va croissant. Cette douleur est constante mais s'exagère lorsque la malade habituellement alitée essaie de se déplacer.

Au bout de vingt-quatre heures aucun de ces symptômes n'a régressé. Devant leur persistance, le docteur Mallet nous prie d'examiner la malade avec lui.

A l'examen objectif nous sommes en présence d'une jeune femme pâle qui, sans avoir d'œdème vrai, paraît nettement infiltrée. Elle souffre beaucoup de la tête mais cette céphalée n'est accompagnée d'aucun symptôme neurologique objectif, il ne nous est malheureusement pas possible d'examiner le fond d'œil.

Une ponction lombaire pratiquée ne montrera aucune anomalie du liquide céphalo-rachidien. La tension n'est pas enregistrée. A l'aiguille elle ne paraît pas très forte.

Malgré la douleur thoracique en étau qui s'accompagne d'une sensation de barre et d'angoisse, on ne trouve pas de signes objectifs à l'examen du cœur. L'électrocardiogramme est normal.

Le seul fait saillant, c'est la montée tensionnelle; alors que la tension enregistrée plusieurs fois depuis les fatigues du post-

partum ne s'était jamais élevée au-dessus de 13-6, nous découvrons le jour de l'examen de la malade une tension de 20-11. Nous rattachons cette hypertension artérielle à la thérapeutique par la désoxycorticostérone dont nous conseillons l'interruption. L'examen des urines ne montre aucune anomalie de celles-ci. La malade est soulagée par le simple arrêt de la thérapeutique. On lui prescrit par la suite une cure d'amaigrissement, une restriction des liquides et du sel qui font disparaître ses malaises.

Nous l'avons revue en 1952, en assez bon état, mais après une phase où son poids s'était stabilisé, voici qu'elle engraisse à nouveau et qu'elle refait une obésité à type spongieux des plus nets. Cependant elle reste bien réglée. Une fois encore cette augmentation de poids est la suite d'une grossesse, la malade a accouché il y a un mois dans de très bonnes conditions, elle n'a eu encore que de très faibles traces d'albumine au cours de cette septième grossesse.

En dehors de cette tendance à l'obésité l'examen reste cette fois encore strictement négatif, la tension artérielle est maintenant à 14-9 et l'examen complet, clinique, radiologique, électrocardiographique ne démontre chez cette jeune femme aucune anomalie.

Il nous semble donc que nous sommes bien en présence d'une poussée hypertensive avec céphalées paroxystiques et syndrome angineux installés au cours d'une grossesse à la suite d'injections de soixante milligrammes de Doca en une dizaine de jours chez une malade qui avait déjà tendance à engraisser et à faire une obésité spongieuse post-gravidique, mais jusqu'à l'administration de Doca sa tension artérielle était restée normale.

Observation N° 2

(empruntée à Perera (40).

On expérimenta sur trois jeunes hommes non hypertendus et indemnes de toute atteinte cardiaque, rénale ou surrénale. Il s'agissait de malades présentant des rhumatismes du type Marie-Strumpel. Un (CA) avait un léger asthme au début de l'expérience et deux présentaient une légère albuminurie sans preuves de troubles de la fonction rénale.

L'étude fut divisée en quatre périodes :

— Une période de contrôle de deux semaines;
— Une période de deux semaines avec traitement poussé au sel (10 à 20 milligrammes journellement);
— Une période de sept semaines pendant lesquelles chaque malade recevait 10 milligrammes de Doca sous-cutanée par jour, plus des quantités variables de sel (0 à 10 grs);
— Une période finale de trois semaines suivant immédiatement le retrait de Doca et de sel supplémentaire.

Durant la période d'observation ces malades restèrent apyrétiques et leur activité journalière dans les salles de l'hôpital ne variait pas. Ils mangeaient le menu régulier de la salle de l'hôpital et étaient pesés à heure fixe au moins tous les deux jours. La pression artérielle fut enregistrée deux fois par jour. Chaque enregistrement constituait la moyenne de cinq lectures faites par un ou deux observateurs. On avait la certitude qu'au début de l'expérience il n'y avait pas de différence sensible de pression entre les deux bras. Des orthodiagrammes furent pratiqués. On détermina les volumes de plasma et des mesures de la vitesse circulatoire furent faites. Sur les trois malades, un seul (VA) eut un « Cold Pressure Test » positif au début de l'expérience.

Résultats.

Durant la période de contrôle et la période d'administration de sel sans acétate de désoxycorticostérone aucun changement du niveau de la pression artérielle ou du poids du corps ne fut noté.

Après environ deux semaines de traitement par la Doca les trois malades montrèrent une augmentation de la pression artérielle et une légère augmentation de la courbe pondérale. Un seul sujet (VA) présenta de sévères maux de tête, pendant les dernières semaines de traitement par la Doca; il apparut en outre une hémorragie sous-conjonctivale et une augmentation de la pression artérielle à 160-108 durant la semaine finale.

Dans la période finale suivant l'arrêt de l'administration de Doca et de sel les pressions artérielles revinrent rapidement au niveau de départ et chacun des trois malades perdit quelques livres de poids.

Un malade (VA) présenta un léger œdème de la cheville pendant la période d'administration de sel et cet œdème s'accrut au cours de la première semaine de traitement par le sel et l'acétate de désoxycorticostérone. La suppression du sel fut suivie d'une résorption presque complète de l'œdème.

Un deuxième malade présenta un léger œdème péri-orbitaire et de la cheville durant la première semaine de traitement par la Doca; mais ceci disparut complètement quand le dosage des tablettes de sel fut réduit de 10 à 5 grs par jour. Au cours de l'apparition de cet œdème le malade n'accusa aucune variation notable de son poids et il n'y eut pas de modifications urinaires ou cardiaques.

Le troisième malade (CH) gagna 2,700 kgs sans œdème apparent au cours de la première semaine de traitement par la Doca, et il continua à prendre 10 grs de sel supplémentaire par jour, jusqu'à la période finale, sans autre modification.

Aucun changement significatif dans l'électrocardiogramme ne fut observé.

Chez tous les trois malades il y eut une légère augmentation des dimensions cardiaques.

Deux des trois malades montrèrent une légère augmentation de la pression veineuse, sans cependant dépasser les limites normales.

Aucun changement notable du volume plasmatique ne résultait de la thérapeutique par la Doca.

L'albuminurie inexpliquée, remarquée chez un malade (BR) augmenta pendant les deux dernières semaines de traitement par la Doca mais diminua pendant la période finale.

La légère albuminurie trouvée au début de l'expérience chez un second sujet (CH) disparut complètement au cours de l'expérience.

Juste avant la fin de la deuxième période après que l'acétate de désoxycorticostérone et le sel furent retirés, un sujet (VA) eut une douleur qui se développa dans le flanc gauche et une grosse hématurie. Un calcul dans l'uretère gauche fut découvert plus tard.

Durant la thérapeutique par la Doca, l'épreuve d'élimination de la P.S.P. ne fut diminuée chez aucun de ces malades.

En conclusion, chez trois malades non addisonniens, une augmentation graduelle de la pression sanguine a été observée en association avec l'administration de Doca. La pression sanguine revint chez ces malades aux niveaux de contrôle de deux semaines, après le retrait de Doca.

L'augmentation de la pression sanguine ne peut être mise en rapport avec une rétention normale de l'ion Na ou avec une augmentation de volume du sang circulant.

L'augmentation de pression sanguine observée ne dépend pas apparemment d'un système vasculaire périphérique labile comme il a été mesuré par le « Cold Presure Test ».

On entreprit d'étudier l'action de la Doca chez des sujets normaux. Des sujets soumis pendant deux semaines à l'injection quotidienne de 10 milligrammes de Doca en régime hypersalé, ne font pas d'hypertension. Après trois semaines de ce traitement, on voit apparaître une hypertension artérielle modérée, mais certaine, accompagnée de signes vasculaires et indépendante du volume plasmatique qui reste inchangé. Cette hypertension cesse dès qu'on arrête l'administration de Doca, même si l'on continue le régime hypersalé.

Chez quatorze sujets antérieurement hypertendus et traités par 10 milligrammes de Doca et 10 grs de sel par jour, la T.A. s'élève dès le cinquième jour. Chez cinq sujets atteints de maladie vasculaire hypertensive non compliquée et soumis à des injections longtemps prolongées de 10 milligrammes et même 20 milligrammes par jour, la tension s'élève et reste élevée, pour revenir à son niveau antérieur dès qu'on cesse l'administration de la Doca.

Chez tous ces malades, on observa une rétention d'eau et de sel dans les premiers jours, qui céda très rapidement au régime déchloruré malgré la continuation de la Doca et n'entra pour rien dans l'élévation tensionnelle.

La Doca à dose de 10 à 20 milligrammes par jour détermine donc à coup sûr une hypertension artérielle tardive chez les sujets normaux, beaucoup plus rapide chez les sujets antérieurement hypertendus. Dans les deux cas cet effet est réversible et cesse avec l'administration de la Doca.

Au cours de la maladie d'Addison.

Observation inédite N° 1

(due à l'obligeance de M. le Pr. Broustet.)

M. H... (André), né le 21 octobre 1906, ne signale dans son enfance qu'une typhoïde à l'âge de 6 ans.

Le 21 novembre 1936 il est opéré (néphrectomie droite sur un rein tuberculeux). Le huitième jour après son opération il fait une petite embolie pulmonaire et le quatorzième jour une pleurésie gauche est diagnostiquée par son médecin. Cette pleurésie évolue normalement.

En mars, il est envoyé à Vernet (Pyrénées) et revient le 16 avril assez fatigué.

Le 21 mai suivant il s'alite à nouveau et présente un épanchement gauche.

Le 14 juillet, réaction péritonéale.

Le 30 juillet, violent point de côté et épanchement à droite.

Tout semblait rentré dans l'ordre lorsque le 17 octobre apparaît une pleurésie droite qui évolue normalement.

Fin janvier, le malade part pour Arcachon où il reste trois mois. A son retour il présente une nette amélioration et peut reprendre son travail en novembre 1936.

En 1948, il est à nouveau très fatigué. Plusieurs radiographies pratiquées ne donnent aucun résultat. Il manque d'appétit; son appareil digestif fonctionne mal.

Le 1er février 1949, éprouvant une très grande fatigue, il cesse son travail. Son médecin porte le diagnostic de maladie d'Addison. Le 1er février : T.A. : 14-9. Le 28 février : 13-9. Il reçoit 5 puis 10 milligrammes de Syncortyl par jour. On associe calcium et vitamine C.

Le 5 mai 1949, apparition de violentes céphalées avec une légère augmentation de température. T.A. avec maxima à 16. Cette crise dure deux jours. La douleur est localisée dans la région oculaire droite.

Le 24 décembre 1949 nouvelle crise apparue à la suite de douleurs dentaires. Céphalée peu importante et température à 38°5 le soir. La céphalée persiste le 25. Température : 37°5 matin et soir.

Le 26 décembre se déclenche une violente céphalée comme au mois de mai, au niveau de l'œil droit et de la région temporale droite. La prise d'aconitine le matin n'amène pas la sédation des troubles que procure au malade l'administration de cibalgine le soir. Le malade légèrement inconscient sommeille constamment. La douleur atténuée le 27 au matin reprend le soir, et reste toujours localisée dans la région temporale droite. La cibalgine permet d'obtenir le même résultat que la veille. La douleur s'accentue le 28 au matin, devient très violente le soir et le malade inconscient présente des troubles méningés. T.A. : 18-13. Le malade reçoit deux injections d'acécholine-papavérine et un comprimé de Belladenal. Le 29 décembre, quoique plus calme, le malade souffre toujours. Une ponction lombaire pratiquée ramène un liquide clair hypertendu. On continue le traitement par le syncortyl mais on diminue la dose de 10 à 5 milligrammes par jour. On poursuit les injections de pénicilline commencées le 26 décembre. La ponction lombaire ayant nettement calmé le malade, on pratique une nouvelle ponction le 4 janvier 1950.

Le 12 avril 1950, apparition d'une troisième crise. On note les mêmes symptômes que lors des deux crises précédentes. Le 13 avril la douleur s'accentue et se localise dans la région rétro-orbitaire droite, et devient très violente. Le Gynergène reste sans effet tandis que la prise de Cibalgine amène le retour au calme au bout de deux heures. Le 14 avril le malade se sent bien, s'alimente normalement lorsque, à 11 heures, il devient inconscient, très agité. La crise est beaucoup plus forte que celle de décembre. Une injection intra-musculaire de gardénal reste sans effet, mais à 14 heures le malade est calmé par une injection intra-musculaire de somnifène. La tension artérielle est à 18-12. Le malade reçoit deux injections d'acécoline-papavérine et 5 milligrammes de syncortyl. On note une reprise de la conscience et le 15 avril la céphalée est moins vive. Une ponction lombaire pratiquée le 16 amène la sédation des douleurs. Cette troisième crise qui a débuté beaucoup plus rapidement que la deuxième est aussi beaucoup plus vite terminée.

L'examen de M. H... montre simplement une mélanodermie cutanéo-muqueuse du type addisonien, il n'y a pas de signes anormaux par ailleurs à l'examen des divers appareils. La ten-

sion artérielle est à 18-10, l'électrocardiogramme est normal, les dimensions du cœur sont normales.

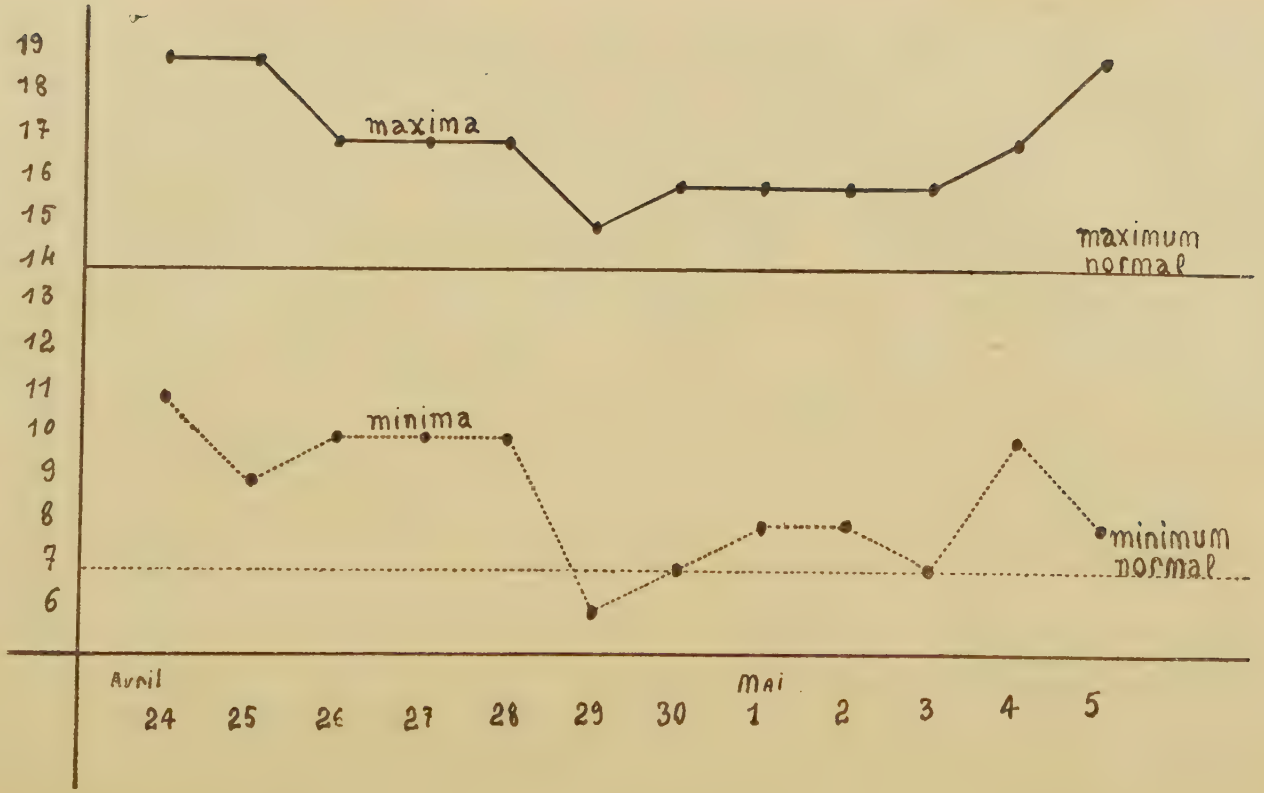
L'étude du malade et les commémoratifs nous amènent à la conclusion que l'administration de la Doca est la cause certaine de l'hypertension présentée par ce malade. Il a en effet reçu alors que sa tension était à 13-9 une thérapeutique constante par le syncortyl dont presque toujours il reçut 10 milligrammes quotidiens, parfois 5. Même lors de ces malaises, des poussées de céphalées paroxystiques, la thérapeutique a été poursuivie.

Nous conseillons tout simplement d'abandonner pendant quelque temps l'hormone, de ne la reprendre ensuite qu'à doses très faibles lorsque la tension sera devenue basse. En effet après quelques jours d'interruption, la tension qui se maintient à 18-10, baisse progressivement et une quinzaine après l'examen pratiqué elle descend à 13-8. A ce moment-là le malade est en parfait équilibre, et tout malaise, toute céphalée ont complètement disparu.

Nous conseillons à son médecin des doses de Doca très espacées de façon à maintenir la tension autour de 13-8 sans qu'elle monte davantage. On y parvient en donnant au malade une injection de cinq milligrammes tous les quatre ou cinq jours, quelquefois deux par semaine.

M. H... reste donc en bonne santé jusqu'en octobre 1951. A ce moment-là il est pris de douleurs thoraciques qu'il situe dans la région de son pectoral gauche, qui ne le prennent pas au moment de l'effort, qui n'ont pas de déterminisme très précis. Ces douleurs sont assez violentes, mais elles n'entraînent pas d'essoufflement et de gêne thoracique appréciable. L'examen somatique à ce moment pratiqué reste très pauvre. On ne trouve qu'une tension maintenant équilibrée à 13-8 et même à 12 de temps en temps: elle aurait tendance à descendre depuis les examens précédents. La mélanodermie n'a pas augmenté. Nous pratiquons chez M. H... un examen complet de l'appareil circulatoire; nous demandons si cette douleur n'est pas une manifestation angineuse. En réalité, cet examen s'avère négatif et l'électrocardiogramme n'est pas modifié.

Par ailleurs nous faisons pratiquer toute une série d'examens chimiques de son sang et de ses urines qui ne montrent pas d'anomalies humorales importantes. Le seul élément positif tiré des


19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
maxima
maximum normal
minima
minimum normal
Avril
Mai
24
25
26
27
28
29
30
1
2
3
4
5

examens biologiques est une légère diminution de la masse sanguine de ce malade; son volume plasmatique est de 40 centicubes par kilo, au lieu de 55, son volume de sang total est de 82 centicubes par klilo au lieu de 100. En conséquence nous nous demandons sur ces indications si, cette fois, à l'inverse de notre première consultation le malade n'est pas en état d'insuffisance surrénale et s'il n'a pas de ravitaillement suffisant en Doca. Dans ces conditions nous faisons augmenter très légèrement le rythme des injections qui seront faites maintenant tous les trois jours.

Le malade quitte la maison de santé de Bagatelle très sensiblement amélioré. Nous avons de ses bonnes nouvelles pendant deux ou trois mois puis nous avons appris qu'il était mort subitement, nous ne savons pas dans quelles conditions.

Observation N° 2

(empruntée à de Gennes (9)

M. Le Boul..., âgé de 31 ans, secrétaire, présente une maladie d'Addison typique avec tension artérielle à 8-4, qui évolue depuis le mois de décembre 1941. Le traitement par la cortine de synthèse à la dose de 5 milligrammes trois fois par semaine, amena bientôt une amélioration de l'état général avec T.A. à 11-6, poids à 63 kilos.

En septembre 1945, le malade présente des signes addisoniens nets et il est équilibré avec 5 milligrammes de cortine par jour, associée à 10 grs de sel, puis greffé avec 15 pelléts de 100 milligrammes. Sa tension artérielle est alors de 13-8.

En 1946, les signes addisoniens réapparaissent. On lui découvre une T.A. relativement élevée à 15-9. On ajoute alors à l'apport de la greffe 30, puis 35 milligrammes de syncortyl par jour. Bien que son poids reste fixé à 64 kilos, qu'il n'y ait aucune trace d'œdème, sa tension atteint 18-12 à plusieurs reprises.

En novembre 1946 le malade est greffé avec 30 pellets lorsque cinq jours plus tard, il présente une crise de contracture semblable à une crise de tétanie, s'accompagnant de céphalée et d'un paroxysme hypertensif à 23-12.

A partir de ce moment, sur un fond d'hypertension permanente vont survenir, tous les quinze jours approximativement, des

crises semblables toujours accompagnées de poussées hypertensives paroxystiques.

Le malade sort le 2 mars sur sa demande.

Observation N° 3

(empruntée à de Gennes (9)

Mme Duv..., âgée de 52 ans, couturière, est atteinte d'une maladie d'Addison dont le début remonte au mois de mai 1944. Poids : 43 kilos. T.A. : 12-7.

Elle est équilibrée avec 5 milligrammes de cortine, plus 5 grs de sel. Poids : 44 kgs. T.A. : 15-10.

En septembre 1944, elle revient avec un très mauvais état général. Si sa T.A. était inchangée à 15-10, son poids était tombé à 41 kilos et s'abaisse même jusqu'à 38 kilos, malgré une augmentation de cortine. Par contre, sa tension augmente progressivement, elle présente même en novembre 1944 une poussée hypertensive à 20-12.

La tension va se stabiliser cependant autour de 16-10; alors que son poids est à 39 kgs 500. En janvier 1945 elle est greffée avec 10 pellets.

En mars 1945, elle revient dans le service. Malgré la greffe l'état général est précaire, le poids est descendu à 37 kilos, sa tension au contraire oscille entre 16 et 19 de maxima.

Un supplément de 5 milligrammes de syncortyl est ajouté, mais sans aucun effet sur le poids. A partir du mois d'avril, la tension va se stabiliser autour de 16-10, mais on assiste à une chute de poids progressive jusqu'à 34 kilos.

La malade meurt le 21 mai 1945 avec une tension à 16-10 la veille de sa mort.

L'autopsie n'a pu être faite.

Observation N° 4

(empruntée à de Gennes (9)

M. Slez..., addisonnien depuis le mois d'août 1945. T.A. : 9-5; poids : 55 kilos.

En octobre 1945 le diagnostic étant posé, il reçoit 10 milli-

grammes de cortine de synthèse tous les deux jours. Sa T.A. remonte à 11-7, puis atteint progressivement 14-10. Poids : 59 k. 500.

Envoyé dans le service, on lui découvre une T.A. à 16-10 en moyenne. Poids : 61 kilos. Il reçoit 10 pellets de 100 milligrammes d'acétate de désoxycorticostérone.

On lui découvre un mois après une hypertension à 20-11, sans aucune trace d'œdèmes, tandis que le poids s'était abaissé à 59 kilos. Hospitalisé, sa tension va osciller autour de 19-11. La suppression n'amène aucune baisse tensionnelle.

Depuis, suivie régulièrement, sa tension oscille toujours de 18-10 avec parfois des clochers hypertensifs à 20, dont l'un s'est accompagné d'une poussée d'œdème cérébral avec perte de connaissance complète.

Observation N° 5
(empruntée à de Gennes (9)

Maz..., Henri, employé dans une charcuterie, addisonnien depuis novembre 1945, considérablement et rapidement amélioré par 5 milligrammes de syncortyl quotidiens et 5 grs de sel. La T. A. qui était de 8 de maxima, se stabilise quelques jours à 15 ou 23 pour la maxima, 7 ou 8 pour la minima.

En juin 1946, implantation sous-cutanée de 10 pellets de 100 milligrammes de syncortyl, continuation des mêmes doses de sel.

Cinq à six semaines après cette implantation apparaissent : de l'œdème palpébral et malléolaire, de la dyspnée d'effort, une hypertension bientôt 24-14, des signes de défaillance cardiaque (avec galop, souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle).

Bientôt tout œdème périphérique ayant disparu par la suppression totale du sel et les signes addisonniens restant corrigés, il persiste :

— Une hypertension permanente autour de 20-11 ne suivant pas les fluctuations de la courbe pondérale qui passe de 58 à 52 kilos. Le « Cold Pressure Test » est négatif. L'examen du fond d'œil ne décèle aucune anomalie artérielle, aucune trace d'œdème;
— Les mêmes signes de défaillance cardiaque persistent.

L'étude de la fonction rénale donne les résultats suivants : albuminurie absente; P.S.P. une fois à 28 %, l'autre fois à 77 %

en 70 minutes; urée : 0,35. Constante d'Ambard : une fois à 0,118; l'autre fois à 0,081. Culot urinaire normal. Epreuve de la concentration-dilution normale. Urographie intra-veineuse : normale. La fonction rénale peut donc être considérée comme normale.

OBSERVATION N° C

(empruntée à OLMER (34)

Mme Bel..., âgée de 59 ans, sans profession, a été hospitalisée en août 1946 pour une maladie d'Addison déjà reconnue et traitée.

En février 1946, un premier examen montre une T.A. à 8 de maxima. On entreprend un traitement par 10 milligrammes quotidiens de syncortyl. Les signes fonctionnels régressent alors sauf l'asthénie qui n'est absolument pas modifiée. La malade constate de temps en temps de petits œdèmes malléolaires fugaces.

Le 13 juin on implante 12 pellets de syncortyl. L'asthénie persistant elle se décide à l'hospitalisation. La T.A. est à 14-8,5. Poids : 65 kilos; azotémie : 0,30; glycémie : 0,94; B.W. : négatif. La malade paraît donc à peu près équilibrée, exception faite d'une asthénie irréductible.

Cependant, rapidement va se constituer un syndrome nouveau fait de céphalées, de bourdonnements, de dyspnée d'effort, reprise de l'inappétence, de nausées, de diarrhée, accentuation de l'asthénie. C'est avec surprise que la T.A. est à 22-12 le 15 octobre avec une azotémie à 0,65, cependant que le poids est tombé à 63 kilos 400 et qu'il n'existe pas d'œdème. L'ophtalmoscopie montre un tableau de vieille et intense artérite rétinienne avec énorme gaine péri-artérielle, artérite oblitérante et séquelles d'hémorragie.

Le 6 novembre, on pratique l'ablation des pellets. La tension qui était le matin de l'intervention à 22-12 (6 novembre 1946) est, le 7, à 17-10, le 8 à 15,5-9, le 9 à 7,8. Elle va baisser progressivement pour atteindre 12-8 en février 1947 et se maintenir en plateau entre 12 et 15 de maxima et 8 à 9 de minima, cependant que le poids remonte à 68 kilos en février 1947 et 69 kilos en mars.

La malade se sent mieux et rentre chez elle.

En juillet, le fond d'œil est normal et la tension est stable. Mais les troubles ne disparaissent pas totalement et surtout les

douleurs rachidiennes deviennent intolérables. L'azotémie s'est fixée à 0 gr. 60. L'élimination de la P.S.P. est de 33 % à la vingtième minute, 90 % à la soixante-dixième minute. Cholestérol : 1 gr. 90. Anémie à 3.000.000; Formule blanche normale.

En février 1948, le tableau est identique, les douleurs rachidiennes se sont accrues. On décide de greffer la malade. T.A. : 15-10 la veille de l'opération.

Décès le lendemain dans un tableau de dyspnée avec collapsus et effondrement irréductible. L'autopsie montre à gauche une surrénale diminuée de volume, en partie caséifiée, à droite une disparition presque complète de la glande.

Ainsi chez une malade à rein fragilisé peut-être par l'âge (59 ans) mais biologiquement normal, l'implantation correct de 1.200 milligrammes de Doca pour maladie d'Addison a entraîné une hypertension sèche et une insuffisance rénale qui s'est montrée après l'ablation des pellets plutôt évolutive que régressive.

CHAPITRE II

ÉTUDE CLINIQUE DE L'HYPERTENSION SÈCHE

L'étude de ces observations nous permet d'envisager l'étiologie, la fréquence, les caractères cliniques, l'évolution et le pronostic de ces hypertensions sèches.

Etiologie

Les phénomènes hypertensifs semblent survenir dans deux conditions bien particulières.

Tout d'abord c'est souvent après une implantation de pellets que l'hypertension est apparue. Elle peut survenir cependant au cours du traitement par injections ainsi que le démontrent les deux observations de M. le Pr. Broustet.

En second lieu, l'étude des antécédents et des examens de laboratoire révèle souvent une atteinte rénale antérieure.

Fréquence

Cette variété d'hypertension artérielle avait semblé primitivement assez rare, mais à la suite de nombreuses observations, il apparaît que le phénomène est plus fréquent qu'on ne l'avait pensé.

La raison de cette fréquence apparamment accrue semble provenir de l'étiologie même de ces hypertensions. Elles sont en effet la conséquence directe de l'administration de la Doca. Leur apparition ne se fait donc que lorsque l'organisme a été soumis pendant un laps de temps suffisant à l'action de cette hormone synthétique. C'est dire qu'on ne les observe qu'après un minimum d'un ou deux ans de traitement et habituelle-

ment plus. On conçoit donc aisément que plus la durée du traitement est longue et plus elles seront fréquentes, et que le recul du temps aidant, leur proportion ira en s'accroissant.

Caractères cliniques

Cette variété d'hypertension présente des caractères bien spéciaux, bien différents de ceux des hypertensions par rétention hydrique. Les phénomènes hypertensifs s'installent progressivement, évoluent sur le mode chronique en une courbe régulière, parfois coupée de paroxysmes comme dans les hypertensions dites essentielles, s'aggravant par la fatigue, diminuant un peu par le repos.

La courbe des tensions ne suit nullement celle du poids. On observe, au contraire, très souvent, une chute de poids au moment des poussées hypertensives.

Ferrebee (13) a étudié la masse sanguine dans les accidents de surdosage. Il ne trouve aucun rapport entre ces troubles et l'élévation de volume plasmatique. Les travaux de Paul Labadie (25) confirment ces résultats.

L'élévation tensionnelle porte surtout sur la maxima, la minima s'élevant de façon plus modeste et l'écart différentiel restant toujours satisfaisant.

Evolution

Une fois installée, l'hypertension se montre instable, exagérée par l'effort, les fatigues, les émotions. Elle s'atténue au moment des rechutes de la maladie d'Addison qui ne parviennent d'ailleurs pas toujours à l'abaisser. Parfois des paroxysmes alarmants surviennent sur un fond d'hypertension permanente.

Ces phénomènes semblent évoluer lentement vers l'insuffisance rénale ou cardio-rénale. Mais une fois installée, l'hypertension sèche n'est pas définitive, suivant en cela l'aspect de l'hypertension artérielle essentielle. En effet, B. Mathieu de Fossey (32) a pu observer chez une malade, une norma-

lisation de la tension artérielle quatre mois après le remplacement de la Doca par l'extrait cortical total. Ce même auteur signale un autre cas où la diminution du nombre total de pellets implantés a permis à la pression sanguine de revenir à un taux voisin de la normale.

Il s'agit donc d'un phénomène réversible qui n'a de chance de devenir définitif que si l'hypertension évolue depuis suffisamment longtemps pour avoir pu entraîner des lésions de sclérose vàsculaire cette fois irréversibles.

Pronostic

Le pronostic de cette complication est grave. Sur huit observations que nous présentons, trois malades sont morts et un est atteint d'insuffisance cardiaque irréductible. Ces accidents mortels ne sont peut-être pas directement liés à l'hypertension déclenchée par la Doca, et il faut tenir compte que la maladie d'Addison était grave primitivement. Mais on peut aussi penser que ces phénomènes hypertensifs finissent par s'accompagner des mêmes défaillances viscérales que celles entraînées par l'hypertension artérielle essentielle dans sa phase organique.

Toutefois, dans les cas de traitement en dehors de la maladie d'Addison, le pronostic semble plus favorable. Les observations expérimentales de Perera et l'observation inédite que nous rapportons dans laquelle notre malade a développé une hypertension après n'avoir reçu qu'une quantité infime de Doca (60 mmgrs en six injections), prouvent la réversibilité de ces accidents.

CHAPITRE III

PHYSIO-PATHOLOGIE DE L'H.T.A. ESSENTIELLE

Cette variété d'hypertension dite sèche produite au cours du traitement par l'acétate de désoxycorticostérone est à rapprocher de l'hypertension essentielle commune observée en pratique courante. Un bref rappel physio-pathologique de l'hypertension essentielle nous permettra peut-être de mieux comprendre la genèse des accidents étudiés dans ce travail.

Rôle de l'hérédité

Le rôle favorisant d'une « prédisposition héréditaire » ne paraît pas douteux. Depuis longtemps les cliniciens ont été frappés par l'existence de « famille d'hypertendus ». On retrouve à plusieurs générations successives des cas d'hypertensions. Il est intéressant de savoir que les jumeaux monozygotes (c'est-à-dire ceux qui ont reçu en partage la même dotation chromomique) ont presque toujours des variations identiques de la pression sanguine.

Le système régulateur

L'équilibre tensionnel dépend d'un système régulateur d'une importance capitale. Ce système régulateur mis en évidence chez l'animal se trouve placé dans la région appelée « sinus carotidien ». Il existe dans cette « zone vaso-sensible » un plexus nerveux entourant les vaisseaux, relié lui-même au système nerveux central par un filet dont l'importance physiologique est essentielle : le nerf de Herring. Les deux nerfs de Herring, avec

les deux nerfs dépresseurs de Cyon, constituent ainsi les nerfs freinateurs de la tension artérielle.

Un système régulateur semblable existe aussi chez l'homme. C'est un véritable système auto-régulateur. L'excitation du plexus nerveux péri-carotidien provoque un effet dépresseur. Au contraire, l'inhibition, ou au moins le défaut d'excitation, du même système nerveux sino-carotidien, tend à élever la pression à l'intérieur des vaisseaux.

Le mécanisme de ces oscillations tensionnelles est lui-même lié aux variations de la vaso-motricité, celles-ci régies tantôt par l'excitation de l'ortho-sympathique qui resserre les vaisseaux et élève la pression artérielle, tantôt par l'inhibition de celui-ci ou par l'excitation du para-sympathique ou nerf vague qui relâchent les parois artérielles et entraînent un abaissement de la même pression.

Un mécanisme aussi délicat est exposé à de nombreuses causes de dérèglement et, en ce cas, la pression sanguine, n'étant plus retenue par le « frein physiologique » tendra à s'élever et atteindre progressivement un niveau supérieur qui, lui, sera pathologique et aura tendance à devenir permanent.

Rôle psychique

Des travaux américains dus à Alexander (2), Binger (3) et à des auteurs russes avec Lang (25) ont tendance à faire rentrer le plus grand nombre d'hypertensions artérielles observées dans le cadre des affections psycho-somatiques.

D'ailleurs, en 1939, Heymans (21) disait déjà : « L'hypertension artérielle serait sous la dépendance d'un trouble des fonctions nerveuses supérieures du cerveau, qui entraîne une hyper-activité sympathique, ou une inhibition de nerfs modérateurs du sinus carotidien et de la crosse aortique ».

C'est sensiblement à la même conclusion qu'aboutit le Pr. de Gennes (1) aux termes de son article avec Deschamps sur les origines hormonales de l'hypertension : « Il n'est pas impossible que les différentes formes du stress (excès de froid, de

chaleur, traumatismes psychiques ou moraux, maladies ou émotions répétées) exercent sous la sécrétion des hormones hypophysaires, stimulant la diffusion des minéralo-corticoïdes, un rôle déterminant, comme elles font au cours de la réaction d'alarme vis-à-vis des glyco-corticoïdes ».

Ainsi se trouve évoquée l'hypothèse du rôle des centres nerveux supérieurs, c'est-à-dire de la sphère psychique ou corticale sur le système régulateur.

De nombreux chercheurs américains ont orienté leurs recherches dans une direction psychiatrique et plus particulièrement psychanalytique. Ils ont abouti à des résultats décevants.

Cependant Lipkin (28) et les psychanalistes français comme Fain (12) concluent en insistant sur l'importance de l'aspect psychiatrique et de la psychothérapie dans l'étude et le traitement d'un hypertendu.

Le facteur rénal

Les expériences de Goldblatt (15) en 1934 et les innombrables travaux qu'elles ont suscité ont établi de façon certaine un fait jusqu'alors hypothétique : la possibilité pour le rein d'être à l'origine d'une élévation tensionnelle par la mise en jeu d'un système presseur propre à cet organe.

Les éléments du mécanisme hypertensif sont les suivants : sécrétion accrue de rénine par le rein, substance dépourvue par elle-même de tout pouvoir vaso-constricteur et servant à activer une deuxième substance, l'hypertensinogène probablement d'origine hépatique, normalement présente dans le rein ; de cette activation nait l'hypertensine ou angiotonine, véritable substance vaso-constrictive. L'hypertensine enfin peut être détruite par l'hypertensinase, diastase dont la source principale semble se situer dans le tissu rénal normal.

Deux groupes de chercheurs, Corcoran et Page (5) d'un côté, Houssay et Fasciolo (22) de l'autre, ont participé indépendamment et simultanément à ces recherches. Ces résultats ont été confirmés par d'autres auteurs et en France Pasteur

Vallery Radot, J. Blondel, Israel et Cachin (39) y ont consacré de nombreux travaux.

Mais quel est le trouble hémodynamique exact qui déclenche la sécrétion exagérée de rénine ? Pour certains c'est l'ischémie, c'est-à-dire la diminution du débit sanguin rénal; pour d'autres comme Page, c'est la diminution du « pouls rénal » indépendant du moins théoriquement du débit. De même est encore inconnu le lieu de formation de la rénine: on semble cependant de plus en plus considérer l'épithélium des tubuli comme la source de cette substance.

Mais l'hypertension rénale expérimentale maladie n'est pas une hypertension par ischémie rénale pure, ni même une hypertension uniquement rénale. Elle relève en réalité de facteurs divers.

En effet, si la rénine est présente dans le sang veineux rénal (Braun-Menendez (11) et dans le sang systémique (Solandt (56) au moment où se produit l'élévation tensionnelle déclenchée par l'ischémie rénale, elle disparaît rapidement à mesure que se prolonge l'hypertension (Mason (31) (Katz, Friedman, Rodbard et Weinstein (23) (Collins et Haufbaer 6). Dans le même ordre d'idées Prinzmetal, Pickering et Kelsaal (41) constatent que le rein de lapin hypertendu depuis quelques semaines renferme plus de rénine que celui de l'animal normal, mais qu'au bout de deux mois la teneur en rénine du rein ischémiémié devient sensiblement normale.

Non seulement il apparaît très plausible que l'hypertension rénale expérimentale ne soit due que pour un temps très court à l'intervention de la rénine, mais encore il semble bien que dans la plupart des cas, l'élévation tensionnelle de l'H.R.E., même à son début, ne soit pas de nature uniquement et purement rénale. Le système nerveux et les glandes endocrines interviennent certainement de leur côté. C'est ce qu'ont excellemment démontré Milliez, Laroche et Lhermitte (34).

L'intervention du système nerveux a été mise en évidence par divers travaux expérimentaux. Rappelons ceux de True-

ta (59) qui démontre que dans certaines circonstances (émotions) le sang circulant à l'intérieur du parenchyme rénal peut sauter toute la corticalité et ne plus traverser que les glomérules juxta-médullaires.

Les expériences de Schroedder et Steele (45) montrent que le débit rénal est remarquablement fixe. Ainsi se trouve réalisée en dépit d'un débit rénal conservé, une ischémie corticale que l'on peut supposer être productrice de rénine. D'autre part, comme y insistent Milliez et ses collaborateurs, il semble bien qu'à partir d'un certain délai, le système nerveux prenne une place de plus en plus grande dans le maintien de l'hypertension artérielle, et ceci par son action propre vaso-constrictive générale, indépendamment du mécanime presseur rénal primitif.

L'intervention du couple hypophyso-surrénal ne peut être davantage méconnue. Gaudino (14) a montré que la cortico-surrénale par l'hormone protéino-glucidique qui régit l'anabolisme des protéines tissulaires, influence la production d'hypertensinogène par le foie. D'autre part, après hypophysectomie ou surrénalectomie, l'H.T.A. par ischémie rénale est beaucoup moins importante et moins durable. Enfin les expériences de Selye (52) ont établi que ces glandes peuvent être responsables, par leur sécrétion hormonale de lésions vasculaires scléreuses et que ces lésions sont favorisées par la présence d'une H.T.A. d'origine rénale. Ainsi l'H.T.A. par ischémie rénale contribuerait à la production de lésions vasculaires périphériques qui, plus tard, interviendront dans son maintien.

Il n'est pas exclu qu'à un stade tardif le rein joue encore un rôle, non plus par l'intermédiaire de la rénine, mais par carence du tissu rénal normal qui, dans les conditions physiologiques, s'opposerait à l'H.T.A. C'est ce qui ressort des expériences de Grollman (18). Il semble que l'on puisse attribuer ce mécanisme hypotenseur à l'hypertensinase sécrétée par le tissu rénal normal.

Ainsi l'H.T.A. expérimentale par ischémie réuale ne sau-

rait se ramener à une simple sécrétion de rénine. Les mécanismes mis en jeu sont plus complexes et la conception originelle de Goldblatt doit être remaniée et élargie : au stade initial, l'élévation tensionnelle serait due à l'action de la rénine par le rein ischémié, action à laquelle viendrait s'ajouter une influence vaso-constrictive du système nerveux sympathique et de la cortico-surrénale. Puis, dans une deuxième étape, l'action du système nerveux et de la cortico-surrénale deviendrait prépondérante et indépendante de la rénine dont les effets s'épuiseraient peu à peu. Le système nerveux agirait directement sur le tonus vaso-constricteur et la cortico-surrénale favoriserait le développement des lésions rénales et artérielles qui entretiendraient elles-mêmes l'hypertension par un véritable « cercle vicieux ».

Il n'est pas sans intérêt de comparer les observations humaines de syndrome de Goldblatt aux conditions expérimentales.

Chez l'homme les réactions sont beaucoup moins uniformes. L'obstruction des deux artères rénales ne produit que très irrégulièrement le syndrome de Goldbatt, mais son action demeure inefficace en dehors de circonstances particulières. Il est nécessaire que la perméabilité veineuse soit suffisante pour permettre à la rénine de se répandre dans l'organisme, ce qui n'est pas le cas dans beaucoup d'infarctus rénaux et de trombo-angéites oblitérantes. D'autre part l'hypertension ne pourra se développer que si le cœur possède une puissance suffisante. En plus des facteurs endocriniens, électrolytiques, nerveux, vasculaires entrent en jeu.

Bien des similitudes existent entre l'hypertension rénale expérimentale et l'hypertension essentielle humaine. Mais en dépit de ces similitudes, il est actuellement impossible d'affirmer que l'hypertension essentielle soit seulement déclenchée par le mécanisme humoral presseur mis en jeu par une ischémie rénale uni ou bilatérale.

Il manque pour cela la preuve formelle de l'intervention

de la rénine, à savoir, la constatation d'un excès d'hypertensine dans le sang des sujets hypertendus essentiels.

L'étude des clearances a montré qu'il existe dans cette affection une ischémie rénale bilatérale. Cette ischémie ne semble pas conditionnée (travaux de Goldring et Chasis (16) par des altérations organiques artériolaires rénales, mais par une augmentation fonctionnelle du tonus de l'artériole efférente.

Il est logique d'admettre que cette augmentation du tonus et sa conséquence l'ischémie rénale ne représentent que la participation rénale à un phénomène beaucoup plus étendu, l'augmentation générale du tonus artériolaire, donc de la résistance périphérique dont l'élévation tensionnelle est le reflet. Il est fort plausible, quand on songe que le débit rénal représente une très large fraction du débit cardiaque-minute, que la contribution rénale au taux de résistance périphérique soit grande. Mais le facteur rénal dans la résistance périphérique et globale n'est, pas plus que cette dernière, conséquence de l'ischémie. L'ordre des facteurs doit, au contraire, être renversé; augmentation primitive de la résistance périphérique par hypertonie vasculaire généralisée, ischémie secondaire.

Une dernière possibilité reste dès lors à l'ischémie rénale pour intervenir dans l'hypertension essentielle; si l'ischémie rénale n'est, en somme, que la conséquence de l'hypertension, ne peut-elle cependant contribuer par une sorte de cercle vicieux à la perpétuation de l'élévation tensionnelle ? Ce n'est là que pure hypothèse.

Le facteur hormonal

Nous venons de voir que la théorie rénale, rénovée par l'expérience de Goldblatt, la théorie nerveuse qui a su trouver satisfaction dans les interventions sur le sympathique, n'ont pas porté de solution valable au problème des origines de la maladie vasculaire hypertensive.

Mais à la lumière des travaux des dernières années, certaines hormones du cortex surrénal paraissent prendre dans cette genèse un rôle primordial et sans doute déterminant.

Dans sa genèse n'interviennent, ni le débit cardiaque, ni l'augmentation de la viscosité du sang, ni la diminution d'élasticité de la paroi aortique, mais seulement ou surtout, la résistance vasculaire périphérique, qui paraît constituer dans son mécanisme le fait essentiel.

En fait, la théorie actuelle de l'origine hormonale de l'hypertension artérielle se base sur trois ordres de faits : cliniques, biologiques et expérimentaux.

La clinique apporte à notre connaissance deux faits classiques et très démonstratifs, celui de la maladie de Cushing, celui de la maladie d'Addison.

La maladie de Cushing pose dans toute son acuité le problème de la pathologie corrélative hypophyse-surrénale. L'hypertension élevée qui l'accompagne est bien reconnue aujourd'hui d'origine surrénalienne.

Dans la maladie d'Addison, au contraire, l'hypotension est la règle et constitue le signe majeur de la maladie. Lorsqu'elle survient chez un ancien hypertendu, elle supprime habituellement chez lui l'hypertension artérielle et toutes ses conséquences.

De plus, il ressort de nos observations précédentes que la Doca, hormone synthétique corticale, à hautes doses longtemps prolongées est capable de provoquer la maladie vasculaire hypertensive.

Du point de vue anatomique, la surrénalectomie totale, unilatérale, quoique théoriquement insuffisante, a une action indiscutable sur la maladie hypertensive.

L'étude anatomo-pathologique de la surrénale a été pratiquée sur une assez large échelle. Il y a beaucoup de contradictions. A côté de ceux qui n'ont trouvé aucune modification histologique ou pondérale de la glande, d'autres chercheurs, dans les travaux multiples indiquent des modifications importantes. Sur les 22 surrénales confiées par E. Martin (30) au Pr. agrégé Guichard, il a été trouvé avec une grande constance des îlots lymphocytaires dans la cortico-surrénale, une fibrose et

une hyalinose artérielle de la capsule, une disparition de la glomérulée et une hyperplasie spongiocytaire.

Le rôle du facteur hormonal allait se trouver corroboré par d'innombrables faits expérimentaux. Ces confirmations sont surtout dues à l'étude expérimentale de la Doca.

La Doca élève la pression sanguine chez les chiens normaux (Swingle (57), (Robbard, Freed (44), chez les chiens surrénalectomisés (Swingle, Remington (57), chez les animaux hypertendus (Rodbard, Freed (44).

L'expérience de Knowlton (24) tend à léser le rein par un sérum néphrotoxique. Ce sérum provoque invariablement sur le rein des lésions glomérulaires étendues, mais n'arrive à créer une grosse hypertension que si l'on donne en même temps à l'animal de fortes doses de Doca et de sel.

Knowlton insiste en outre sur le fait capital que les injections ou implants de fortes quantités de Doca provoquent régulièrement chez l'animal non surrénalectomisé, l'atrophie de la zone glomérulaire de la corticale, c'est-à-dire de la zone dont on admet qu'elle fabrique exclusivement des minéralo-corticoïdes.

De tous les travaux il ressort que la Doca agit surtout chez des animaux soumis à un régime riche en sel

Les effets de la Doca sur la tension artérielle se sont toujours accompagnés de lésions tissulaires atteignant le rein, le myocarde, le cerveau et souvent le système vasculaire artériel, très analogues à celle de la maladie vasculaire hypertensive de l'homme.

De toute cette expérimentation ressort clairement l'action nocive et exclusive de l'hormone minérale qui crée tous les signes cliniques et anatomiques de la vasculaire hypertensive, dont l'apparition est rendue plus précise et plus grave par certaines conditions.

Toutefois, si l'action nocive de la Doca paraît indiscutable, ses moyens d'action nous échappent encore. Ce protocole expérimental montre bien le rôle primordial de la cortico-surrénale

dans la genèse de l'hypertension artérielle, mais n'explique pas complètement la maladie humaine.

D'après Selye (54) le mécanisme de sécrétion des minéralocorticoïdes serait sous la dépendance d'une stimuline hypophysaire. Il s'agirait du « L.A.P. factors » (Lyophilise Pituitary Hormon) qui se confondrait avec l'hormone de croissance ou « Somatotrophic Hormon » (S.T.H.). Cette hormone, qui serait sans action sur les animaux surrénalectomisés, déterminerait chez les normaux et par l'intermédiaire de la cortico-surrénale, la néphrosclérose, l'hypertension et la myocardite. Mais le fait diencéphalo-hypophysaire qui déclencherait cet excès de stimulines nous échappe encore. Hoagland, en 1946, a démontré que les à-coups de certaines activités psychomotrices provoquent une augmentation de la sécrétion surrénalienne.

Il n'est pas impossible que les différentes formes du « stress » (excès de froid, de chaleur, traumatismes physiques ou moraux, maladies infectieuses, intoxications, surmenage, chocs affectifs ou émotifs répétés) exercent sur la sécrétion des hormones hypophysaires stimulant la diffusion des minéralocorticoïdes, un rôle déterminant comme elles le font au cours de la réaction d'alarme vis-à-vis des glyco-corticoïdes.

Le rôle du sel

Dès 1905, Amblard et Beaujard (1) signalent chez des hypertendus l'existence de rétentions chlorurées sèches et constatent sous l'influence du régime déchloruré, en même temps qu'une réduction des chlorures dans les urines, une réduction de la pression artérielle.

L'abaissement de la pression artérielle n'est pas proportionnel ni à la réduction de poids, ni à la diminution de chlore sanguin, ni à l'élimination des chlorures urinaires.

Les modifications de la pression artérielle n'étant pas liées directement à la présence de sel et d'eau dans l'organisme, il faut étudier l'influence du sel sur les organes qui règlent l'équilibre tensionnel. Or il se trouve que trois d'entre eux et parmi

les principaux, assurent en même temps que la régulation de la pression artérielle, celle du métabolisme hydro-chloruré. Ce sont le rein, la cortico-surrénale et plus accessoirement la post-hypophyse.

Le sel et l'hypertension d'origine rénale

Les travaux cliniques et expérimentaux de ces dernières années et plus particulièrement ceux de Grollman (17) sur le rein et ceux de Selye (53) sur l'hormone régulatrice du chlorure de sodium, la désoxycorticostérone, font penser que le sel peut dans certains cas modifier le fonctionnement, non des tubes contournés qui assurent sa distribution, mais d'un autre secteur du rein, le système artériolo-glomérulaire, c'est-à-dire celui-là même qui règle l'apport vasculaire et ainsi la production de rénine.

En effet, Grollman et Harrison (17) ayant provoqué de l'hypertension artérielle chez des rats par ischémie rénale, montrent que la suppression du sel de l'alimentation détermine une réduction de la pression artérielle et que celle-ci est liée à la privation de sodium. Ainsi on peut penser que le sel augmente l'ischémie et probablement les altérations vasculaires.

De même chez l'homme, le sel même en très grande quantité se montre inoffensif pour les sujets normaux alors qu'il est un facteur d'aggravation chez un grand nombre d'hypertendus, qui sont améliorés par le régime déchloruré.

Il y a longtemps que Volhard et Oberling (35) ont montré chez des hypertendus qui n'avaient aucun signe de déficit rénal, la fréquence de lésions, non des artères mais des artérioles préglomérulaires.

Les explorations fonctionnelles modernes confirment la précocité de la participation rénale et Hamburger et Ryckewaert (20), notamment, ont montré que contrairement à ce que l'on pouvait penser, la clearance du mannitol (test d'exploration glomérulaire) était souvent normale alors que celle de l'acide para-amino-hippurique (test d'exploration tubulaire)

était fortement abaissée, ce qui est un signe indirect de ralentissement circulatoire.

Nous ignorons d'ailleurs comment le sel agit sur les vaisseaux, et plus spécialement sur les artères.

Le sel et les hypertensions de la Doca

On peut penser après les travaux expérimentaux de Selye, que si aux doses physiologiques l'action de la Doca s'exerce sur les tubes contournés dont elle augmente le pouvoir de réabsorption du sodium, à hautes doses elle est susceptible d'agir sur une autre partie du rein, le système artériolo-glomérulaire, déterminant sur ce secteur des lésions conjonctivo-vasculaires susceptibles d'entraîner une réduction de l'apport vasculaire. Ces conditions se rapprochent de celles de l'expérience de Goldblatt.

Or Selye démontre que ces lésions rénales ne se réalisent que si l'animal, injecté avec la Doca, reçoit une alimentation riche en chlorure de sodium.

Ainsi donc la Doca ne semble hypertensive que par l'intermédiaire (ou peut-être en présence) de l'électrolyte dont elle règle le destin : le sodium. Le régime sans sel n'agit pas par conséquent en réduisant le fonctionnement cortico-surrénal, mais en enlevant à la Doca l'outil sans lequel elle ne saurait agir.

Les observations de Perera (40) en clinique humaine corroborent les faits expérimentaux.

Ainsi la Doca, qui a une action élective sur le système artériolo-glomérulaire, aggrave les hypertensions humaines. Tout se passe comme le système artériolo-glomérulaire et même le systme conjonctif étaient chloro ou natro sensibles.

Rôle des protéines

Lichtwitz (27) a essayé de préciser le rôle des protéines sur la régulation de la pression artérielle. Depuis que l'on sait que

l'hypertensine est le produit de l'action d'une diastase sur certaines protéines, on peut supposer que toute augmentation de l'apport protéique, que tout processus susceptible de cataboliser les protéines peuvent devenir des facteurs d'hypertension en accroissant le matériel protéique que la rénine transforme en hypertensine.

Les faits cliniques comme les faits expérimentaux nous conduisent à considérer dans le cycle générateur de l'hypertension artérielle un couple, fait du rein d'une part, et du système hypothalamo-hypophyso surrénalien d'autre part, couple influencé par le métabolisme du sodium.

Dans la chaîne hypothalamus, hypophyse, surrénale, l'action se fait en cascade pour conduire finalement à la réaction surrénalienne et nous nous trouvons devant le couple simplifié réno-surrénalien, l'un et l'autre sécrétant des substances pressives ou hormonales, dont la conjonction engendre la substance cause de l'hyper vaso-constriction et des lésions artérielles. De plus, cette action hypertensive hormonale s'exerce par l'intermédiaire de l'action métabolique du sodium.

CHAPITRE IV

Pathogénie de l'hypertension artérielle sèche au cours de traitement par la Doca

La genèse de ces accidents présente un grand intérêt, mais il est assez difficile d'en expliquer le mécanisme et les causes premières.

Il ne peut s'agir d'impuretés toxiques contenues dans le produit implanté, puisque certains malades seulement ont présenté des accidents hypertensifs. D'autre part aucun des malades ne présentait avant la greffe d'hypertension artérielle ou de défaillance cardiaque.

Il faut donc laisser au traitement la responsabilité des accidents observés. Une observation de Green, citée par de Gennes (10) vient prouver l'action indéniablement nocive de la Doca dans la genèse de l'hypertension. Voici cette observation :

Il sagit d'une femme de 29 ans, atteinte d'un diabète sucré depuis l'enfance et d'une hypertension artérielle grave depuis huit années. Cette hypertension artérielle s'accroissait progressivement, entraînant des accidents vasculaires, cardiaques, nerveux et rétiniens. La tension était en moyenne de 26-14.

On pratiqua une surrénalectomie bilatérale. L'intervention pratiquée en deux temps enleva 98 % du tissu surrénal.

Pendant et après l'opération, la malade fut maintenue en vie par l'injection quotidienne de 200 cm^3 d'extrait cortico-surrénal total UPJOHN.

Dès la quatrième heure après l'intervention, la T.A. tombait à 11-8 pour rester à ces chiffres normaux.

Dès la troisième semaine post-opératoire le volume du cœur

était redevenu normal. Les signes de rétinite, l'œdème papillaire, les hémorragies et les exsudats avaient disparu.

On diminua progressivement les doses d'extrait UPJOHN.

La malade fut traitée par 20 cm³ par jour d'extrait cortical total. L'addition à cet extrait de 0,5 mmgr. de Doca par jour faisait remonter aussitôt la T.A. à 19-11. A toutes reprises, l'injection même de 1 mmgr. par jour de Doca provoquait une récidive immédiate de l'hypertension.

Il est tout d'abord possible de penser que dans les cas d'hypertension, la prédisposition héréditaire existait, mais latente, et que la Doca n'a fait que la démasquer ou jouer le rôle extériorisateur d'une tendance morbide qui se serait manifestée tôt ou tard.

Il faut remarquer que ces accidents surviennent surtout chez des addisonniens. Bien sûr, le traitement de cette affection exige de fortes doses de Doca, mais l'intensité de la thérapeutiqu n'est pas seule en cause. Nous ne devons pas perdre de vue la notion de terrain et il est vraisemblable que les addisonniens présentent une sensibilité augmentée vis-à-vis de l'acétate de désoxycorticostérone.

A la lumière des expériences décrites au chapitre précédent concernant le rôle joué par la Doca dans l'étude physiopathologique de l'hypertension essentielle, nous pouvons déjà invoquer deux mécanismes. D'une part un phénomène de sensibilisation vasculaire, d'autre part une action néphrosclérosante de la Doca sur le rein déjà atteint.

Nous devons également prendre en considération les récentes découvertes concernant un ensemble de manifestations morbides désignées sous le nom de « maladie du collagène ». Ceci nous amène à envisager la théorie de Selye (51) qui considère l'hypertension comme une « maladie de l'adaptation ».

La désoxycorticostérone, particulièrement chez les animaux soumis à un régime riche en sodium, produit des lésions vasculaires identiques à celles observées dans la péri-artérite noueuse (46), une hypertension (46-47), des lésions articulai-

res (48) et myocardiques (49) analogues à celles du rhumatisme articulaire aigu, une néphrosclérose (47) et parfois une néphrite aiguë. Il était tentant d'imaginer que les maladies humaines ressemblant à celles produites par une surcharge en désoxycorticostérone pourraient être la conséquence d'une hyperproduction endogène de corticoïdes actifs sur les sels. Ces lésions seraient ainsi considérées comme des « maladies de l'adaptation.

Il y a beaucoup de preuves en faveur de cette interprétation car les maladies ci-dessus se produisent souvent à la suite de l'action soudaine ou chronique d'agents nocifs (infections, froid tension nerveuse etc.). Ce sont les conditions dans lesquelles se développe le syndrome général d'adaptation et se produit une augmentation d'hormones corticoïdes. Il n'est donc pas inconcevable que la production défensive de corticoïdes qui est utile en élevant la résistance de l'organisme aux agressions brusques puisse être finalement nocive par suite de la toxicité des corticoïdes eux-mêmes.

Il est possible que les maladies de l'adaptation soient les conséquences d'une réaction adaptative excessive ou déviée de la part du cortex surrénal qui peut, dans certaines conditions de nécessité, produire des quantités excessives et disproportionnées de corticoïdes actifs sur les sels.

De même l'administration exagérée d'extraits bruts de lobe antérieur d'hypophyse peut produire les mêmes lésions organiques que la désoyxcorticostérone (40). Ces lésions sont plus facilement obtenues chez les animaux recevant un régime très riche en NiCl et sont inhibées par l'administration de sels acidifiants (18).

Il est donc possible que les extraits de lobe antérieur agissent sur la surrénale par les hormones corticotropes qu'ils contiennent et qu'ils l'obligent ainsi à mettre en liberté une quantité exagérée de corticoïdes actifs sur les sels.

Il est donc difficile de se faire une opinion définitive sur ce mécanisme hormonal et nous devons admettre que les modi-

fications morphologiques excessives consécutives à un traitement excessif par la désoxycorticostérone ou les extraits de lobe antérieur peuvent être dues à des interréactions endocriniennes différentes dont la suivante semble la plus probable : les préparations de lobe antérieur, par l'hormone corticotrope obligent le cortex surrénal à produire des substances analogues à la désoxycorticostérone qui auraient seules une action directe sur les organes intéressés.

CHAPITRE V

CONSEQUENCES PRATIQUES

De la nature, de l'étiologie et de nos connaissances actuelles sur le mécanisme de ces hypertensions, découlent quelques considérations prophylactiques.

En premier lieu, apparaît la nécessité d'un bilan rénal, une néphrotoxie constituant une nette contre-indication de la méthode des implants sous-cutanés et ne permettant qu'un traitement par des injections huileuses, plus souple et, semble-t-il, moins toxique.

Il faudra minimiser autant que faire se peut l'action néphrotoxique due à la rétention du chlorure de sodium que provoque l'administration de Doca. En pratique il semble donc prudent de minimiser la dose de sel ajoutée quotidiennement à la ration alimentaire et même si possible de la supprimer. Par contre, selon Selye (19) l'administration de « sels acidifiants » inhibant la formation des lésions produites par la Doca et le sel, nous pourrons prescrire du chlorure d'ammonium à la dose de quatre à huit grammes par jour dans le but de favoriser l'élimination du sodium.

Il faut aussi insister sur la nécessité de ne faire que des implantations minimes ne dépassant pas la dose de six à huit comprimés par greffe. Cette dose est suffisante même pour des maladies d'Addison graves.

L'acétate de désoxycorticostérone, hormone synthétique, ne représente que grossièrement l'hormone totale. Son action n'est que partiellement substitutive et nous avons vu qu'elle peut parfois se montrer nocive. Aussi faut-il proscrire son em-

ploi abusif et ne l'utiliser que dans les cas bien précis d'insuffisance surrénale.

On évitera au malade la fatigue, les traumatismes physiques ou moraux, les chocs émotifs, « stress » susceptibles de déclencher une véritable réaction endocrinienne en chaîne dont le point serait l'hypophyse.

Ravault, Pont et Pothier (42) ont préconisé la méthode d'injections intra-musculaires de suspensions cristallines de Doca, qui, justifiée expérimentalement par les travaux de Miescher, Gasche, Frey (33), donne en clinique des résultats très intéressants; cette méthode se situe approximativement à mi-chemin entre l'injection de solutions huileuses classiques et l'implantation de pellets. Elle paraît indiquée dans les formes moyennes et légères de la maladie d'Addison.

Ravault, Pont et Fraisse (43) ont essayé un composé hydrosoluble de la Doca, le glucoside de désoxycorticostérone, utilisable par voie veineuse et de toxicité très faible. La grande rapidité d'action de ce produit recommande son indication dans les insuffisances surrénaliennes aiguës survenant au cours de la maladie d'Addison ou de toute autre affection telle que maladie infectieuse à forme grave ou maligne, syndrome toxique.

Pour Bricaire et Tourneur (4) l'acquisition fondamentale du point de vue pratique est la possibilité d'obtenir des résultats remarquables en associant cortisone et Doca. Ainsi on obtient : d'une part, tous les bénéfices du traitement cortisonique en se limitant à des doses très faibles, donc pécuniairement très abordables et ne laissant aucune arrière-pensée de nocivité, d'autre part de ne demander à la Doca qu'un effet de démarrage destiné à renforcer l'effet hydro-électrolytique un peu insuffisant de la cortisone employée à doses faibles. Ainsi, la Doca ne devient plus qu'un traitement de complément au lieu d'être le traitement auquel on demandait tout. Aussi est-il possible de ne l'utiliser qu'à des doses réduites, ce qui paraît bien minimiser les risques de nocivité d'autant plus que son usage est ici couplé avec la cortisone.

L'association cortisone-Doca paraît bien réaliser actuellement l'idéal thérapeutique de l'insuffisance surrénale. L'hypertension sèche étant liée à la nocivité de la Doca, il est « a priori » bien probable que l'on peut escompter là un grand progrès. Il ne peut être que très heureux de pouvoir réduire à très peu, à la faveur de la cortisone, la posologie de la Doca chez de tels sujets et de diminuer dans de fortes proportions le sodium alimentaire. La cortisonothérapie pourrait ainsi constituer un traitement préventif de l'hypertension.

La thérapeutique par l'hormone extractive a une efficacité tout à fait remarquable. Elle réduit à elle toute seule tous les troubles et biologiques de l'insuffisance surrénale. De plus, il n'existe avec ce produit hormonal naturel, aucun risque d'accident par surdosage.

Mais les hormones extractives qui restent des raretés sont d'un prix de revient tel qu'elles ne sont guère utilisables comme traitement de fond permanent de l'insuffisance surrénale chronique. Leur prix très élevé oblige à en réserver l'indication aux cas de poussées d'insuffisance surrénale aiguë. Leur efficacité, totale et immédiate, sans risques de surdosage, fait qu'aujourd'hui il n'est guère de meilleur traitement de l'insuffisance surrénale aiguë que l'administration immédiate et massive de l'extrait surrénal total et actif.

CONCLUSIONS

1. - Nous rapportons deux observations inédites d'hypertension au cours d'un traitement par l'acétate de désoxycorticostérone.

2. - Ces accidents se produisent le plus souvent chez des addisonniens traités par la Doca.

Nous nous sommes attaché spécialement à l'étude des hypertensions sèches. Leur mécanisme, après un rappel de la pathogénie de l'hypertension nous a amené à incriminer l'action propre de la Doca.

3. - Il est plus rare de rencontrer des hypertensions produites par la Doca en dehors du traitement de la maladie d'Addison. Les observations expérimentales de Perera en prouvent cependant la réalité. Nous en rapportons une observation inédite chez une femme en déséquilibre endocrinien post-gravidique.

4. - Des observations de cet ordre ont des conclusions thérapeutiques : en dehors de l'insuffisance surrénale, la Doca est un médicament dont il ne faut pas multiplier les indications. Pour combattre la maladie d'Addison, il faut éviter les surdosages qui paraissent en partie responsables de cette complication.

SERMENT

En presence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU
Le 1er octobre 1952
Pour le Doyen,
L'Assesseur :
R. SIGALAS.

Le Président de Thèse :
FONTAN.

Vu et permis d'imprimer
Bordeaux, le 7 octobre 1952
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ambard (D.-L.) et Beaujard. — Cité par Lichtwitz. *Sem. Hôp.*, 26 janv. 1950, n° 7.
2. Alexander. — Emotionnal factors in essential hypertension. *Psychosomatic Medecine*, 1939.
3. Binger et Ackerman. — Personnality in essential hypertension. *Psychosomatic Medecine*, 1935.
4. Bricaire et Tourneur (R.). — La cortisone dans la thérapeutique de la maladie d'Addison. *Bulletin Médical*, 15 janv. 1952, p. 31-37.
5. Corcoran (A.-C.), Page (I.-M.). — Reval aspects of experimental and clinical hypertension. *The J. Of. Labo and Clin. Med.* 26, 1713, 1941. L'hypertension artérielle. Revue des études récentes.
6. Collins (D.-A.), Hoffbauer (F.-W). — *Cl. Sciences*, 4, 401, 1912.
7. De Gennes (L.), Mahoudeau (D.). — La maladie d'Addison traitée par la Doca à doses très élevées et longtemps poursuivies. - Letraitement de la maladie d'Addison par la cortine de synthèse. Etude de six observations. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 14 févr. 1941.
8. De Gennes (L.), Mahoudeau (D.), Laudat (M.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 7 nov. 1941.
9. De Gennes (L.), Bricaire (H.), Gerbeaux (G.), Mathieu de Fossey (B.). — L'hypertension sèche au cours de la maladie d'Addison traitée par l'acétate de désoxycorticostérone. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 20 juin 1947. *Presse Médicale*, 16 août 1947, n° 41, 541-542.
10. De Gennes (L.) et Deschamps (H.) — Les origines hormonales de l'hypertension artérielle. *Presse Médicale*, 14, 9, 1951.
11. Dell Oro (R.) et Braun-Menendez (E.) — Dosaje de renina en la sangre de perros hipertensos por ischemia renal. *Rev. Soc. Argent. de Biol.* 18, 65, 1942.

12. Fain (M.) — *Revue Française de psychanalyse, juillet-sept.* 1950.

13. Ferrebee (J.-W.), C. Ragan, D.-W. Atchley et R.-F. Loeb — *J.A.M.A.*, 113, 1725, 1939.

14. Gaudino (N.). — La suprarenal y el rinon en la hipertension arterial nefrogena. Editos *El Ateneo*, Buenos Aires, 1944, réf. citée par Selye.

15. Goldblatt (M.) — The renal origin of hypertension. *Physiological Reviews*, 27, 120, 1940, cité par Gerbeaux, *Sem. Hôp.* n° 16, 1950.

16. Goldring (W.), Ranges (H.-A.) et Smith (H.-W.) — Effective renal blood flow and functionnal tubular excretory mass in essential hypertension. *Journ. Clin. Invest.*, 17, 505, 1938. *Am. Jour. Physiology*, 123, 89, 1938.
— Goldring et Chasis — Hypertension and hypertensive disease. New-York. *The Commonweath Fund.* 1 vol., 1944.

17. Grollman (A.) — Experimental renal hypertension with especial reference to its endocrine aspects. *Am. Jour. Physiology.* 138, 587, 1942.
— Grollman (A.), Harrison (R.), Mason (M.), Baxter (J.), Crampton (J.), Reischman (F.) — Sodium restriction in the diet for hypertension. *J.A.M.A.*, vol. 129, 8, 533, 1945.

18. Grollman (A.), Rull (B.). — Experimental induced hypertension in parabiose rats. *Am. Jour. of Physiology*, 138, 587, 1943. — Experimental hypertension in dog. *Am. Jour. of Physiology*, 147, 647, 1946.

19. Hall (C.-E.) and Selye (H.) — Prevention of the nephrosclerosis usually induced by anterior pituitary extract. *Rev. Canad. de Biol.*, 4, 197, 1945.

20. Hamburger (J.), Ryckewaert (A.) — Nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle du rein. *Editions Médicales*, Flammarion.

21. Heymans et Bouckaert — Hypertension expérimentale. *Bulletin de l'Académie Royale de Belgique*, 25, II, 1939, 4, 4, 1941.

22. Houssay (B.-A.), Braun-Menendez — The renin in experimental hypertension. *Brit. Med. Jour.* 2, 179, 1942.

23. Katz (L.-N.), Friedman (M.), Rodbard (S.) et Weinstein (W.) — *Am. Heart. Journ.*, 17, 334, 1939.

24. Knowlton (A.), Stoerk (H.), Seegal (B.-C.), Loeb (E.-N.) — *Endocrinology*, mars 1946, 38, 315.

25. Labadie (Paul). — Thèse Bordeaux, 1951.

26. Lang. — Evolution de la maladie hypertensive et sa classification. Cité par Roger Levy. *Gazette Médicale de France*, t. 58, n° 23, déc. 1951.

27. Lichtwitz (A.), Berthier (G.), Le Bihan, Delaville (M.) et Hélène Thomopoulo — Considérations générales concernant le rôle du sodium et des protéines dans la régulation de la pression artérielle. *Sem. Hôp.*, 30 janv. 1950, p. 330-333.

28. Lipkin (M.) — Les facteurs psychosomatiques de l'hypertension artérielle. *Medical Clinic of North America*, mai 1949, cité par Roger Levy. *Gazette Médicale de France*, t. 58, n° 23, déc. 1951.

29. Mac Cullagh (E.-P.), Ryan (E.-J.) — *J.A.M.A*, juin 1940, 114, 2530.

30. Martin (E.) — Le facteur cortico-surrénalien dans l'hypertension artérielle permanente. *Presse Médicale*, 15 mars 1950, n° 16, p. 273-276.

31. Mason (M.-F.), Robinson (C.-J.), Blalock — Studies in the renal blood pressure and the metabolisme of kidney tissue in experimental hypertension. *J. of Exp. Med.*, 72, 289, 1940.

32. Mathieu de Fossey (B.) — L'hypertension artérielle au cours de l'évolution thérapeutique de la maladie d'Addison. *Bulletin Médical*, 1er février 1951.

33. Miescher (K.), Gasche (P.), Frey (H.) — Helvetica Physiologica acta, 2, 515, 1944, cité par Ravault. *Jour. de Méd. de Lyon*, 20 avril 1948, 291-296.

34. Milliez (P.), Laroche (C.) et Lhermitte (F.) — Considérations sur l'hypertension artérielle. *Sem. Hôp.*, 24, 1731, 1948.

35. Oberling — La sclérose rénale d'origine vasculaire. *Arch. Fr. de Path. génér. et d'anat. pathol.*, 1923 — Morphologie et Physiologie comparée des néphrites. *An. d'anatomie pathol. méd chirurg.*, t. 1, n° 3, 1924.

36. Olmer (J.), Gascard (E.), Sarles (H.) — Hypertension sèche après implantation de Doca chez une addisonnienne. *Marseille Médical*, n° 3, 1950, p. 152-154.

37. Page (I.-H.) et collab. — *J. Exp. Med.*, 71, 29, 1940 - *J.A.M.A.*, 113, 2046, 1939. *Sciences*, 89, 273, 1939.

38. Page (I.-H.) — Studies of the mechanisme of arterial hypertension. *J.A.M.A.*, 120, 757, 1942.

39. Pasteur Vallery Radot, Blondin (I.), Israel (R.), Cachin (C.) — L'hypertension artérielle par ischémie rénale. *Presse Médicale*, 1, 969, 1938.

40. Perera (J.-A.), Knowlton (A.-I.), Lowel (A.) et Loeb (R.-F.). — Effect of desoxycorticosterone acetate on the blood pressure of man. *J.A.M.A.*, août 1944, 125, 1030-1035.

41. Pickering (L.-W.), Prinzmetal et Kelsaal (J.) — *Cl. Sciences*, 4, 401, 1942.

42. Ravault (P.), Pont (M.), Pothier — Les suspensions cristallines de la Doca dans le traitement des syndromes addisonniens. *Jour. de Méd. de Lyon*, 20 avril 1948, p. 291-296.

43. Ravault (P.), Pont (M.), Fraisse (H.) — L'administration intraveineuse d'un nouveau dérivé de la désoxycorticostérone (glucoside hydrosoluble). *Lyon Médical*, n° 14, 13 avril 1949, p. 211-213.

44. Robbard (S.), Freed (S.-C.) — Endocrinology, mars 1946, 38, 315.

45. Schroeder (H.-A.) et Steele (J.-M.) — The behavious of renal blood flow after partial constriction of the renal artery. *J. Exp. Med.* 72, 707, 1940.

46. Selye (H.), Hall (C.-E.), and Rowley (E.-M.) — Malignant hypertension produced by treatment with desoxycorticosterone acetate and sodium chloride. *Canad. M.A.J.* 49, 88, 1943.

47. Selye (H.) — General adaptation syndrome. Conference on metabolic aspects of convalescence including. Bone and wound Healing. 8 th. Meat New-York City, oct. 13, 14, 1944.

48. Selye (H.), Sylvester (O.), Hall (C.-E.), and Leblond (C.-P.) — Hormonal production of arthrisis. *J.A.M.A.*, 124, 201, 1944.

49. Selye (H.) and Hall (C.-E.) — Production of nephrosclerosis and cardiac hypertrophy in the rat by desoxycorticosterone acetate surdosage. *Am. Heart. Jour.*, 27, 338, 1944.

50. Selye (H.) — Rôle of the hypophysis in the pathogenis of the diseases of adaptation. *Canad. M.A.J.*, 50, 426, 1944.

51. Selye (H.) — Le syndrome général d'adaptation. *Annales d'Endocrino.*, 1946, p. 289.

52. Selye (H.) — Pathogenis of the cardio vascular and renal changes wich usually accompany malignant hypertension. Jour. of Urol. 56, 399, 1946.

53. Selye (H.) — Cité par Lichtwitz. *Sem. Hôp.*, 26 janv. 1950, n° 7, 275-286.

54. Selye (H.) — *Lancet*, mars 1951.

55. Soffer (L.-J.), Engel (F.-L.), Oppenheimer (B.-S.) — *J.A.M.A.*, nov. 1940, 115, 1860.

56. Solandt (D.-Y.), Nassim (R.), Cowan. — Hypertensive effect of blood from hypertensive dogs. *Lancet*, 238, 873, 1940.

57. Swingle (W.-W.), Parkins (W.-M.), Remington (J.-W.) — *Jour. of Physiol.*, oct. 1941, 134, 503.

58. Thorn (G.-W.), Firor (W.-M.) — Desoxycorticosterone acetate therapy in Addison's disease. Clinical considerations. *J.A.M.A.*, juin 1940, 114, 2530.

59. Trueta (J.), Barclay (A.-E.), Daniel (P.-M.), Franklin (K.-J.), Prichard (N.-M.) — Studies of the renal circulation. *Blacwell Scientific Publication.* Oxford, 1 vol., 1947.